

ÜBER DIE VERÄNDERUNG DER WERTE
FÜR KALIUM UND KREATININ IM SERUM
DURCH TRANSPORT AUF DEM POSTWEG

Christoph Schrems

1980

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

ÜBER DIE VERÄNDERUNG DER WERTE FÜR KALIUM
UND KREATININ IM SERUM DURCH TRANSPORT AUF DEM POSTWEG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von
C h r i s t o p h S c h r e m s
aus München

München 1980

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr. P. Brandlmeier

Mitberichterstatter: Prof.Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof.Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.1980



INHALTSANGABE

Seite

I.

Einleitung	1
------------	---

II.

Ergebnisse vorausgegangener Untersuchungen	4
--	---

III.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit	7
----------------------------------	---

IV.

Versuchsplanung und - durchführung	8
1. Die verwendeten Geräte	
2. Planung der Versuche	
3. Durchführung der Untersuchungen	

V.

Ergebnisse der eigenen Untersuchungen	16
---------------------------------------	----

VI.

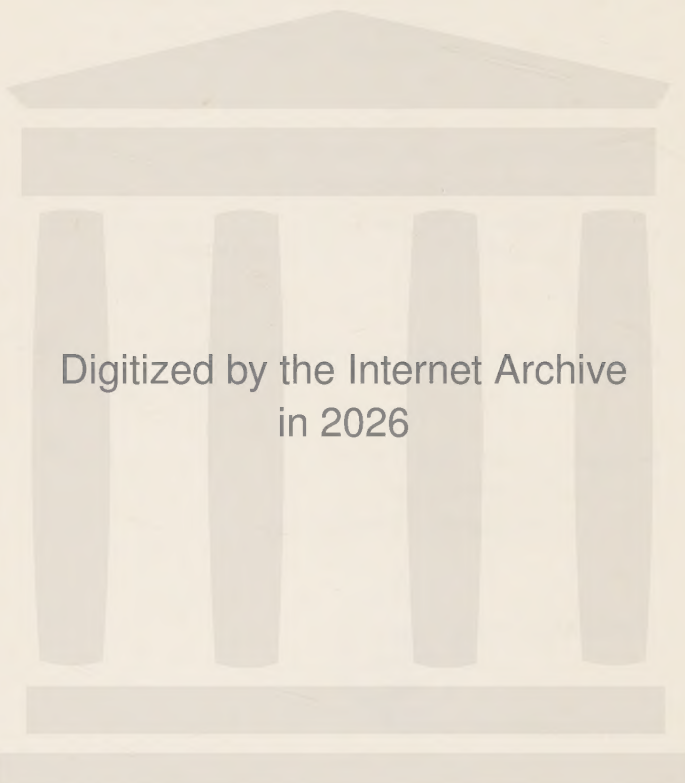
Diskussion der Ergebnisse	25
1. Hypothesentest	
2. Deskriptive Statistik	

VII.

Zusammenfassung	38
-----------------	----

VIII.

Literaturverzeichnis	
----------------------	--



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551902_0052

I. EINLEITUNG

Laboruntersuchungen stellen heute einen wesentlichen Teil ärztlicher Diagnostik dar; dies gilt besonders für den Allgemeinarzt und den niedergelassenen Internisten, aber auch für viele andere medizinische Disziplinen.

Diese Laboruntersuchungen können durchgeführt werden:

- im Eigenlabor (also in der eigenen Praxis)
- im Gemeinschaftslabor, das von einer unterschiedlich großen Gruppe niedergelassener Ärzte geführt wird
- im Fremdlabor
 - a) in Labors von Laborfachärzten
 - b) in sog. medizinisch-technischen Zentren als eigenständigen, teilweise nicht ärztlich geführten Betrieben.

Nur im Eigenlabor ist die sofortige Analyse der gewonnenen Proben möglich. Alle anderen aufgeführten Möglichkeiten erfordern entweder

- eine Überweisung des Patienten aus der ärztlichen Praxis in das jeweilige Labor, für den Patienten also einen zusätzlichen Weg, oder aber
- den Transport des in der Praxis gewonnenen Materials, sei es Blut, Serum, Urin usw. ins Gemeinschafts- bzw. Fremdlabor.

Dieser Transport wiederum kann geschehen durch

- einen Abholdienst des Labors mit einem Kraftfahrzeug oder aber durch
- Versenden der Proben auf dem Postweg.

Innerhalb einer Großstadt oder eines Ballungsraumes ist sowohl die Überweisung eines Patienten in das Gemeinschafts-

oder Fremdlabor als auch ein schneller Probentransport mit dem Wagen möglich, wie er z.B. von Laborgemeinschaften wegen der relativ nahen Nachbarschaft der beteiligten Praxen organisiert werden kann. Bei größerer Entfernung zwischen Praxis und Labor ist dies umständlich und teuer.

Es verbleibt dann als einzige Möglichkeit der Versand der Proben auf dem Postweg. Dieser Weg wird weithin bereits beschritten; es liegt dies in erster Linie an den hohen Anschaffungskosten für Laborgeräte in der Einzelpraxis.

Mit der zunehmenden Bedeutung des Postversands erhebt sich die Frage, inwieweit er schädigend auf das Probenmaterial einwirkt und damit die Meßergebnisse beeinflußt, sei es durch

- die lange Zeitdauer bis zur Untersuchung im Labor, sei es vor allem auch durch
- mechanische und klimatische Faktoren während des Transportes (wie etwa Schütteln oder Erwärmung bzw. Abkühlung im Postauto usw.).

Es ist zu überlegen, ob und gegebenenfalls in welchem Maße die Analysenwerte nach Versand gegenüber den Messungen vor Versand für die einzelnen Parameter abweichen. Dazu sind die üblichen Qualitätskontrollen unbrauchbar. Diese Kontrollen überprüfen zwar die Werte für Richtigkeit und Präzision, über die Beeinflussung der Meßergebnisse durch Postversand sagen sie aber nichts aus.

Die Veränderung der Serumwerte durch Postversand kann man als "Transportfehler" bezeichnen (10).

Für den niedergelassenen Arzt ist es wichtig, die Möglichkeit solcher Transportschäden zu kennen; sie können seine Therapieanweisungen maßgeblich beeinflussen.

Über die Größe des Transportfehlers für die verschiedenen Serumparameter liegen derzeit erst wenige Arbeiten vor. Zur Überprüfung solcher Transportschäden haben wir experimentelle Untersuchungen durchgeführt, in denen wir den Einfluß des Postversands auf die Serumbestandteile Kalium und Kreatinin beobachtet haben. In der Praxis des niedergelassenen

Allgemeinarztes oder Internisten tritt sehr häufig die Notwendigkeit auf, Herzglykoside zu verordnen. Bei der Wahl des geeigneten Glykosids und seiner Dosierung muß der Arzt auch den Kreatinin- und den Kaliumspiegel beachten; die Werte hierfür sollte er daher bei seinen Patienten kennen. Aus diesen Überlegungen heraus entstand die Absicht, die Veränderungen der Werte für Kreatinin und Kalium durch Postversand zu prüfen und darüber eine schlüssige Information zu gewinnen.

II. ERGEBNISSE VORAUSGEGANGENER UNTERSUCHUNGEN

1. Einfluß des Versands auf Meßergebnisse

Erst seit wenigen Jahren gibt es Arbeiten über den Einfluß des Postversands auf Analysenwerte, in denen der Versand selbst Bestandteil der Untersuchung war.

- ROMMEL schreibt in einer größeren Studie von 1976:
"Die Fehlerstreuung, die durch Transport des selben Serums in einer Kühltasche im Auto gegenüber dem regulären Postversand besteht, ist beträchtlich. Sie ist von einer Größenordnung, die eine Beurteilung der Einzelwerte durch den Arzt im Grenzbereich zwischen eindeutig normalem und eindeutig pathologischem Befund unmöglich machen kann. Dies gilt insbesondere für Kreatinin (Transportfehler 47,0%)" (10, S.1177)
- ÜBBING untersuchte 33 Patientenseren vor und nach Versand auf ihren Gehalt an GOT, GPT, Bilirubin, alkalische Phosphatase und Gesamteiweiß. Er berichtet: "Bei einem Großteil der Patientenseren zeigte sich auch nach Versendung keine Veränderung. Bei einem kleinen Teil waren Veränderungen vorhanden, die nach Auswertung der gesamten Analysen durch das Rechenzentrum der Firma Boehringer als signifikant bezeichnet wurden. Da aber aufgrund der relativ wenigen Untersuchungen keine statistisch einwandfreie Aussage getroffen werden kann, soll der Versuch wesentlich erweitert und unter Zuziehung eines Statistikers und zwei Laborfachärzten an den Laboratorien großer Münchner Kliniken nochmals wiederholt werden. Wir werden darüber zu gegebener Zeit berichten."
(14, S.64)

Die Ergebnisse beider Arbeiten waren der Ausgangspunkt und Anlaß unserer Untersuchung.

2. Einfluß der Lagerung auf Meßergebnisse

Die Schäden durch Postversand haben in gewissem Sinne eine Ähnlichkeit mit den Schäden durch Lagerung von Serumproben vor der Analyse (8). Ältere Arbeiten, so zeigte sich bei der Durchsicht des "Index medicus" der Jahre 1960 - 1977, beschäftigten sich mit den letzteren. Fließende Übergänge freilich bestehen dadurch, daß bei einigen Untersuchungen während der Lagerung Transporteinflüsse simuliert, d.h. die untersuchten Seren mechanischen und thermischen Belastungen ausgesetzt wurden.

In diesen Arbeiten waren die Änderungen der Meßergebnisse nach Lagerung gegenüber der Sofortbestimmung über die gesamten Untersuchungszeiträume, die zwischen 4 und 42 Tagen betragen, für Kalium regelmäßig nicht signifikant (3, 4, 7, 17), während sich für Kreatinin unterschiedliche Ergebnisse fanden. Dessen Haltbarkeit wurde einmal mit "maximal 24 Stunden" (13) angegeben, während die meisten Untersuchungen keine wesentlichen Änderungen der Kreatininwerte nach Lagerungszeiten zwischen 2 Tagen und mehreren Monaten verzeichneten (1, 2, 3, 5, 9, 16, 17). Diesen Untersuchungen lagen unterschiedliche Lagerungsbedingungen zugrunde.

Aus den angegebenen Arbeiten seien im folgenden einige Ergebnisse kurz dargestellt.

- KELLER konnte in seiner Untersuchung von 1975 bei 25° C keine Änderung der Kaliumkonzentration im Plasma während der gesamten Beobachtungsdauer von 96 Stunden feststellen (7).
- WILSON, GUILLAN UND HOCKER geben in einer Arbeit von 1972 unter allen von ihnen untersuchten Lagerungsbedingungen (- 10° C, 37° C im Wasserbad, 4° C im Kühlschrank, Raumtemperatur von 23° bis 27° C) die Haltbarkeit von Kalium im Serum mit mindestens 42 Tagen an - so lange lief die Studie -, die Haltbarkeit von Kreatinin mit 14 (bei 4° C) bzw. 42 Tagen (bei den übrigen o.g. Temperaturen) (17).

- BAER UND KRAUSE fanden 1967 für Kreatinin nach 8 Tagen weder bei Lagertemperaturen von 4° noch von 25° oder 37° C signifikante Änderungen (1).
- KOSSMANN, VIERING UND NEUMANN setzten 1975 Seren im Labor verschiedenen mechanischen und thermischen Belastungen aus und untersuchten ihren Einfluß auf die Meßwerte für Harnstoff, Kreatinin, alkalische Phosphatase, Neutralfett und Gesamtcholesterin. In ihrer Arbeit heißt es abschließend: "Die vorliegenden Ergebnisse zeigen deutlich, daß für die hier untersuchten Serumbestandteile praktisch keine Konzentrationsänderungen durch unvermeidliche Transporteinflüsse auftreten." (9, S.134)
- Nach einer Untersuchung von TAUSSKY (1956) sind Serumproben für die Kreatininbestimmung bei 4° C nur 24 Stunden haltbar (13), eine Zeitspanne, die bei Probenversendung mit der Post meist überschritten wird, bis die Analyse vorgenommen werden kann.

Man sieht: die Ergebnisse waren ganz unterschiedlich; teilweise ergaben sich keine, teilweise deutliche Veränderungen der Meßwerte.

Woran kann man sich halten?

III. DAS ZIEL DER VORLIEGENDEN ARBEIT

1. Die Berichte in der einschlägigen Literatur müssen denjenigen Kollegen verunsichern, der über Postversand Patientenserum untersuchen läßt, um für die Dosierung von Medikamenten therapeutische Sicherheit zu gewinnen. Es war zu prüfen, inwieweit bei Postversand Laborparameter verändert werden.
2. Die Arbeit mußte so angelegt werden, daß die Untersuchungen vor und nach Postversand nach gleichen Vorschriften vom gleichen Personal ausgeführt werden konnten.
3. Die Untersuchungen konnten wegen der hohen Kosten, die die Sozialversicherung nicht übernahm, nur an zwei Serumparametern - Kreatinin und Kalium - durchgeführt werden, von denen schon aus der Literatur bekannt war, daß der eine (Kreatinin) oft starken, der andere (Kalium) weniger markanten Veränderungen durch Lagerung bzw. Transport unterlag.
4. Die Methoden, mit denen untersucht wurde, waren genau zu beschreiben, um Nachprüfungen zu erlauben.
5. Die Ergebnisse mußten unter Einbeziehung statistischer Regeln interpretiert werden.

VI. VERSUCHSPLANUNG UND - DURCHFÜHRUNG

Die Messungen wurden im klinisch-chemischen Institut des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach unter Leitung von Chefarzt Dr. Appel durchgeführt.

Zunächst werden die für den Versuch benutzten Geräte vorgestellt und über ihre Zuverlässigkeit berichtet, anschließend die Planung und schließlich der tatsächliche Verlauf unserer Untersuchungen beschrieben.

1. Die verwendeten Geräte

a) Beschreibung

- Flammenphotometer zur Serumkaliumbestimmung

Wir verwendeten ein KLiNa-Flammenphotometer Nr. 652 210 der Firma Beckman. Es saugt automatisch Serum in der richtigen Menge an, verdünnt es, zerstäubt die entstandene Lösung und führt sie einer Flamme zu. Die in der Flamme angeregten Atome emittieren ein jeweils elementspezifisches Strahlenspektrum. Die charakteristische Hauptemissionslinie des Kaliums wird durch einen entsprechenden Filter selektiert und seine Intensität photometrisch gemessen. Das Gerät rechnet daraus automatisch auf die Serumkonzentration des Kaliums um und zeigt digital an.

- Automatic Clinical Analyser zur Serumkreatininbestimmung

Die Kreatininbestimmung im Serum nahmen wir am "Automatic Clinical Analyser" (ACA) der Firma Du Pont vor. Das Gerät saugt aus der ACA-Küvette die benötigte Menge Serum automatisch an und injiziert sie in einen beigefügten Beutel, in dem die entsprechenden Reagenzien gekammert enthalten sind. Sie werden zum gegebenen Zeitpunkt automatisch freigegeben. Die Analyse beruht auf folgender Reaktion:

Kreatinin + Pikrat $\longrightarrow$ roter Farbstoff

Die Konzentration des entstandenen roten Farbstoffes wird photometrisch gemessen und dann auf die Serumkonzentration des Kreatinins umgerechnet. Diese wird auch hier digital angezeigt.

b) Zuverlässigkeit der Geräte

Die Zuverlässigkeit der verwendeten Geräte wurde durch Messungen zweier Testseren auf ihren Kalium- und Kreatininhalt nach jeweils 10 Messungen an Patientenseren kontrolliert, was den üblichen Standard des Neuperlacher Labors darstellt.

Testserum 1 ("Pathonorm") hat eine normierte, feststehende Konzentration an Kalium und Kreatinin. Die gemessenen Werte sollen innerhalb eines Schwankungsbereichs um den Sollwert von

6,46 $\pm$ 0,24 mval/l für Kalium bzw.

7,2 $\pm$ 0,5 mg/100 ml für Kreatinin

liegen. Dies war immer der Fall. Somit hatten wir eine ständige Kontrolle der regelrechten Funktion der Geräte.

Ferner lassen sich aus den Meßwerten für die Testseren die Richtigkeit und die Präzision berechnen, die beide ein Maß für die Genauigkeit unserer Analysenreihe darstellen.

- Aus den Meßwerten für das Testserum 1 (Pathonorm) läßt sich die Richtigkeit berechnen. Die Richtigkeit mißt den systematischen Fehler. Sie ist definiert durch

$$\text{Richtigkeit } R = \frac{\bar{x} - \text{Sollwert}}{\text{Sollwert}} \times 100$$

und gibt die Abweichung vom wahren Wert (Sollwert) des Testserums in % an. Als $\bar{x}$ wird jeweils der Mittelwert der je 7 Meßergebnisse für das Testserum 1 bezeichnet.

- Aus den Meßwerten des Testserums 2 ("UPX") ergibt sich der Variationskoeffizient als Maß für die Präzision. Er ist definiert durch

$$\text{Variationskoeffizient } V = \frac{s}{\bar{x}} \times 100$$

und gibt die Standardabweichung in % von $\bar{x}$ an. $\bar{x}$ ist wiederum der Mittelwert der je 7 Meßergebnisse des Kontrollserums 2, s bedeutet die Standardabweichung.

Aus den Meßwerten einer Serie läßt sich jeweils der Variationskoeffizient V_s als Maß für die Präzision in der Serie, aus den mittleren Meßwerten vor und nach Versand der Variationskoeffizient V_t als Maß für die Präzision von Tag zu Tag errechnen.

Die Meßwerte für die Kontrollseren finden sich in Tabelle 1 auf Seite 12.

Aus diesen Meßwerten ergeben sich nach o. g. Formeln folgende Werte für die Richtigkeit R und die Variationskoeffizienten V_s und V_t :

- für Kalium	R vor Versand	=	1,66 %
	R nach Versand	=	1,92 %
	V_s vor Versand	=	0,48 %
	V_s nach Versand	=	0,35 %
	V_t	=	0,33 %
- für Kreatinin	R vor Versand	=	3,97 %
	R nach Versand	=	4,36 %
	V_s vor Versand	=	0 %
	V_s nach Versand	=	0 %
	V_t	=	0 %

Die Meßergebnisse des Testserums 1 für die Richtigkeitskontrolle lagen bei beiden Parametern regelmäßig gering über dem angegebenen Sollwert von 6,46 mval/l₁ bei Kalium bzw.

7,2 mg/100 ml bei Kreatinin.

Die Werte für die Richtigkeit sind mit maximal 4,36 % klein und damit als günstig anzusehen - in der Qualitätskontrolle sind Werte bis zu 10 % erlaubt.

Auch die Werte der Variationskoeffizienten als Maßstab für die Präzision liegen mit maximal 0,48 % (in der Serie) bzw. 0,33 % (von Tag zu Tag) sehr gut. Zulässig sind Werte bis zu 5 %.

Die Werte für die Präzisionskoeffizienten bei Kreatinin betragen 0 %. Dies läßt sich dadurch erklären, daß der ACA die Kreatininmeßwerte nur auf eine Dezimale genau angibt. Alle Konzentrationen zwischen 1,151 und 1,250 mg/100 ml werden vom ACA z.B. als 1,2 mg/100 ml angezeigt.

Tabelle 1. Gemessene Kalium- und Kreatininkonzentrationen der Testseren vor Beginn der Messungen (K_{vor}), ferner nach jeweils 10, 20 ... 60 Messungen (K_{10} , K_{20} ... K_{60}) an Patientenseren, vor und nach Versand (v.V. bzw. n.V.)

Zeitpunkt der Messung	Kaliumkonzentration (mval/l)				Kreatininkonzentration (mg/100 ml)			
	Kontroll- Serum 1		Kontroll- Serum 2		Kontroll- Serum 1		Kontroll- Serum 2	
	v.V.	n.V.	v.V.	n.V.	v.V.	n.V.	v.V.	n.V.
K_{vor}	6,58	6,59	3,81	3,82	7,5	7,5	1,2	1,2
K_{10}	6,51	6,62	3,83	3,83	7,5	7,5	1,2	1,2
K_{20}	6,61	6,57	3,86	3,82	7,5	7,5	1,2	1,2
K_{30}	6,57	6,58	3,85	3,81	7,5	7,6	1,2	1,2
K_{40}	6,57	6,56	3,83	3,80	7,3	7,5	1,2	1,2
K_{50}	6,55	6,55	3,83	3,84	7,6	7,5	1,2	1,2
K_{60}	6,58	6,62	3,86	3,83	7,5	7,5	1,2	1,2

2. Planung des Versuchs

Wir waren bei der Planung unserer Untersuchung sehr bemüht, für die Gewinnung, Verarbeitung, den Versand und die Analyse der Seren

- möglichst der Realität in der täglichen Praxis entsprechende Bedingungen zu schaffen
- einen Vergleichbarkeit garantierenden Versuchsplan einzuhalten.

Wir wollten dadurch einerseits die allgemeine Aussagekraft unserer Untersuchung für den niedergelassenen Arzt sichern, andererseits vermeiden, daß durch unterschiedliche Behandlung vor und nach Versand bereits unterschiedliches Verhalten der Proben bedingt sein könne.

Pro Parameter sollte von jeweils 20 Patienten Blut abgenommen werden. Wir planten zunächst bei unserer Bemühung um Einheitlichkeit, auch die Blutabnahme zu standardisieren und durch einen Arzt durchführen zu lassen. Wir hätten dann freilich nur Blutproben von einer Station bekommen. Um nicht durch einseitiges Krankengut (etwa nur Frauen oder nur Männer, gleiche Krankheiten usw.) die Allgemeingültigkeit unserer Untersuchung zu gefährden, entschlossen wir uns, Blut von Patienten verschiedener Stationen zu analysieren. Bei der routinemäßigen morgendlichen Blutabnahme sollte auf vier verschiedenen Stationen bei zusammen 20 Patienten pro Parameter für unsere Untersuchung je eine Ampulle Blut zusätzlich abgenommen werden, anschließend die Proben im Labor zentrifugiert und abesert werden. Jede Serumprobe sollte dann in je 6 Fraktionen aufgeteilt werden. 3 Fraktionen sollten sofort, die restlichen 3 Fraktionen nach Versand analysiert werden. Wir entschieden uns für diese jeweils dreifache Analyse, da der Mittelwert aus einer Mehrfachbestimmung eine höhere Meßgenauigkeit ergibt als ein einzelner gemessener Wert. Je 3 Fraktionen sollten also am Flammenphotometer (Kalium) bzw. ACA (Kreatinin) sofort analysiert, die restlichen 3 Fraktionen jeweils zusammen verpackt und als Brief versendet werden.

Es stellte sich die Frage des Versandweges. Um die angestrebten möglichst gleichen Bedingungen für die Messungen vor und nach Versand zu gewährleisten, entschlossen wir uns, die Messungen nach Versand im selben Labor an den selben Apparaten vorzunehmen. Uns schien dies wichtiger zu sein als eine vollkommene Nachahmung der häufigsten realen Versandbedingungen, die wohl einen "Probenversand vom Land in die Stadt mit all seinen unkontrollierbaren, ständig wechselnden Einwirkungen (Lagerung im Behelfspostamt, Transport im Postauto, im Zug, erneute Lagerung usw.)" (12, S.484) nahelegen würden. Wir hatten also die Seren von Neuperlach letztlich an das Krankenhaus Neuperlach zurückzusenden. Sofort nach Wiederezustellung der Proben sollten in der gleichen Art und Weise wie vor Versand die Analysen nach Versand vorgenommen werden; zusätzlich sollten, wie auch schon bei den Untersuchungen vor Versand, nach jeder zehnten Einzelbestimmung vorgegebene Testseren zur Richtigkeits- und Präzisionskontrolle der verwendeten Geräte auf ihren Kalium- bzw. Kreatiningehalt untersucht werden.

3. Durchführung der Untersuchungen

Die Untersuchungen für Kalium fanden am 27. Juni 1978 (vor Versand) und am 28. Juni 1978 (nach Versand) statt, die Untersuchungen für Kreatinin am 4. bzw. 5. Juli 1978. Ich nahm die Analysen selbst vor. Die Blutabnahmen für unseren Versuch ließen sich nicht wie geplant durchführen. Wir bekamen nur jeweils einige wenige der von uns angeforderten 20 Ampullen mit Blut von den beteiligten vier Stationen; einige der jeweils benötigten 20 Proben pro Parameter besorgten wir aus den von den verschiedensten Abteilungen des Krankenhauses stammenden Röhrchen mit Serum für die täglichen Routineuntersuchungen des Labors. Es verblieben uns zum Teil nur geringe Serummengen. Den Rest der benötigten Blutproben gewann ich selbst durch Blutabnahme bei Angestellten des Krankenhauses, die sich zur Verfügung stellten.

Wir zentrifugierten die Proben mit Vollblut 10 Minuten lang bei 4.000 U/min und serten sie ab. Anschließend teilten wir unsere Seren in jeweils 6 Fraktionen auf. Wir pipettierten 3 Fraktionen einer jeden Serumprobe in Reagenzgläser für das Flammenphotometer zur Kalium- bzw. in ACA-Küvetten zur Kreatininbestimmung für die dreifache Sofortmessung vor Versand, 3 Fraktionen in 3 Reagenzgläser für den Versand.

Sofort nach der Auftrennung der Seren nahmen wir dann die Messungen vor Versand vor. Die 3 Reagenzgläser des gleichen Serums für die Bestimmung nach Versand setzten wir in die üblichen Sarstedt-Plastik-Versandröhrchen ein, packen sie jeweils zusammen in einfache Papierversandbeutel ohne Isolierung. Wir bekamen also für jeden Parameter 20 Päckchen à 3 Röhrchen, die wir als Brief versenden konnten. Um den oben in der Versuchsplanung genannten häufigsten Versandbedingungen in praxi weitgehend zu entsprechen, brachten wir die Versandbeutel mit den Serumproben mit dem Wagen zum 3 km entfernten Postamt Neubiberg, das bereits außerhalb des Raumes München-Stadt gelegen ist. Dadurch läuft der Postweg von dort per Postauto zum Bahnpostamt München-Hauptbahnhof, wobei der Transport einige Stunden in Anspruch nimmt, da auf dem Weg zahlreiche andere Postämter angelaufen werden. Auf dem Bahnpostamt werden die Sendungen gelagert, je nach Zustellbereich auf verschiedene Räume verteilt, um schließlich wiederum mit dem Auto zu den entsprechenden Zustellämtern befördert zu werden. Unsere Proben gelangten auf diesem Wege zum Zustellamt Neuperlach und wurden von dort dem Krankenhaus wieder zugestellt. Die Seren waren somit etwa 25 km unterwegs, und für häufig wechselnde Einflüsse wie Umladen und Temperaturschwankungen war gesorgt. Sofort nach Wiederzustellung der Proben wurden die Analysen nach Versand vorgenommen. So erhielten wir für jedes Serum wiederum 3 Meßwerte. Wie geplant untersuchten wir zur Kontrolle der Analysengeräte sowohl vor als auch nach Versand nach jeder zehnten Einzelbestimmung zwei Testseren auf ihren Kalium- bzw. Kreatinin-gehalt. Alle Werte wurden in Listen eingetragen (siehe Tabelle 1 bis 3).

V. ERGEBNISSE DER EIGENEN UNTERSUCHUNGEN

Die Meßwerte für Kalium und Kreatinin finden sich auf den folgenden Seiten in Tabelle 2 und 3. Den Tabellen gehen jeweils Laborprotokolle der entsprechenden Versuchstage voraus. Aus ihnen sind die Zahl der untersuchten Seren und Messungen, die verwendeten Geräte, ferner die höchste und niedrigste Temperatur für München-Stadt am jeweiligen Untersuchungstag angegeben. Die Temperaturen haben wir festgehalten, da die Temperatur in früheren Untersuchungen als wichtiger Faktor für die Veränderung von Serumwerten angegeben wird.

Laborprotokoll zu den Untersuchungen von Serumkaliumwerten

Zahl der untersuchten Seren: 20
Zahl der Messungen pro Serum:
 vor Versand: 3
 nach Versand: 3
Zur Messung verwendetes Gerät: Beckman KLiNa
 Flammen-Photometer

Tag der Messungen vor Versand: 27.6.78
Temperatur am 27.6.78 in München
höchste/niedrigste: 13,1° C / 6,7° C
Zahl der Messungen insgesamt: 60

Tag der Messungen nach Versand: 28.6.78
Temperatur am 28.6.78 in München
höchste/niedrigste: 14,1° C / 7,3° C
Zahl der Messungen insgesamt: 60

Tabelle 2. Meßergebnisse für Serumkalium am 27. bzw. 28. . .
Die Buchstaben a) bis c) bezeichnen die 3 Messungen für jedes
Patientenserum vor bzw. nach Versand (v.V. bzw. n.V.)

Nummer des Serums	Messung	Kaliumkonzentration v.V. (mval/l)	Kaliumkonzentration n.V. (mval/l)
1	a)	4,14	4,05
	b)	4,10	4,06
	c)	4,10	4,04
2	a)	4,52	4,58
	b)	4,53	4,54
	c)	4,47	4,54
3	a)	3,64	3,66
	b)	3,58	3,64
	c)	3,66	3,67
4	a)	4,64	4,71
	b)	4,69	4,76
	c)	4,70	4,71
5	a)	4,73	4,68
	b)	4,66	4,66
	c)	4,72	4,61
6	a)	4,48	4,45
	b)	4,53	4,53
	c)	4,48	4,45
7	a)	4,91	4,91
	b)	4,83	4,95
	c)	4,85	4,85

Tabelle 2. Fortsetzung.

Nummer des Serums	Messung	Kaliumkonzentration v.V. (mval/l)	Kaliumkonzentration n.V. (mval/l)
8	a)	4,11	4,03
	b)	4,12	4,03
	c)	4,08	4,03
9	a)	4,64	4,73
	b)	4,58	4,67
	c)	4,61	4,73
10	a)	5,12	5,22
	b)	5,18	5,20
	c)	5,16	5,16
11	a)	3,88	4,00
	b)	3,94	3,95
	c)	3,93	4,04
12	a)	4,27	4,34
	b)	4,27	4,37
	c)	4,28	4,36
13	a)	4,30	4,24
	b)	4,33	4,21
	c)	4,25	4,21
14	a)	4,41	4,54
	b)	4,42	4,51
	c)	4,34	4,45

Tabelle 2. Fortsetzung

Nummer des Serums	Messung	Kaliumkonzentration v.V. (mval/l)	Kaliumkonzentration n.V. (mval/l)
15	a)	4,34	4,18
	b)	4,26	4,21
	c)	4,31	4,19
16	a)	4,21	4,22
	b)	4,18	4,18
	c)	4,18	4,18
17	a)	6,01	5,83
	b)	5,95	5,86
	c)	5,91	5,83
18	a)	4,02	4,08
	b)	3,98	4,04
	c)	3,98	4,05
19	a)	4,40	4,54
	b)	4,43	4,64
	c)	4,40	4,56
20	a)	4,47	4,55
	b)	4,50	4,52
	c)	4,46	4,51

Laborprotokoll zu den Untersuchungen von Serumkreatininwerten

Zahl der untersuchten Seren: 20
Zahl der Messungen pro Serum:
 vor Versand: 3
 nach Versand: 3
Zur Messung verwendetes Gerät: Automatic Clinical Analyser
der Firma Du Pont

Tag der Messungen vor Versand: 4.7.78
Temperatur am 4.7.78 in München
höchste/niedrigste: 17,6° C / 11,6° C
Zahl der Messungen insgesamt: 60

Tag der Messungen nach Versand: 5.7.78
Temperatur am 5.7.78 in München
höchste/niedrigste: 15,9° C / 8,3° C
Zahl der Messungen insgesamt: 60

Tabelle 3. Meßergebnisse für Serumkreatinin am 4. bzw. 5.7.78.

Die Buchstaben a) bis c) bezeichnen die 3 Messungen für jedes Patientenserum vor bzw. nach Versand (v.V. bzw. n.V.)

Nummer des Serums	Messung	Kreatininkonzentration v.V.(mg/100 ml)	Kreatininkonzentration n.V.(mg/100 ml)
1	a)	1,3	1,3
	b)	1,3	1,4
	c)	1,3	1,3
2	a)	1,0	1,1
	b)	1,0	1,0
	c)	1,2	1,1
3	a)	1,1	1,2
	b)	1,1	1,2
	c)	1,2	1,2
4	a)	1,4	1,4
	b)	1,3	1,4
	c)	1,5	1,4
5	a)	1,2	1,2
	b)	1,2	1,2
	c)	1,1	1,2
6	a)	1,1	1,1
	b)	1,1	1,1
	c)	1,2	1,2
7	a)	1,0	1,1
	b)	1,0	1,1
	c)	1,0	1,1

Tabelle 3. Fortsetzung.

Nummer des Serums	Messung	Kreatininkonzentration v.V.(mg/100 ml)	Kreatininkonzentration n.V.(mg/100 ml)
8	a)	1,1	1,2
	b)	1,2	1,2
	c)	1,1	1,2
9	a)	1,5	1,4
	b)	1,4	1,4
	c)	1,5	1,4
10	a)	1,0	1,0
	b)	1,1	1,1
	c)	1,0	1,0
11	a)	0,9	0,9
	b)	0,8	0,8
	c)	0,8	0,8
12	a)	1,5	1,5
	b)	1,5	1,5
	c)	1,5	1,5
13	a)	1,1	1,1
	b)	1,1	1,1
	c)	1,1	1,0
14	a)	1,1	1,0
	b)	1,2	0,9
	c)	1,2	0,9

Tabelle 3. Fortsetzung.

Nummer des Serums	Messung	Kreatininkonzentration v.V.(mg/100 ml)	Kreatininkonzentration n.V.(mg/100 ml)
15	a)	2,6	2,6
	b)	2,5	2,4
	c)	2,5	2,5
16	a)	1,3	1,4
	b)	1,4	1,4
	c)	1,4	1,3
17	a)	1,4	1,4
	b)	1,4	1,3
	c)	1,4	1,3
18	a)	1,2	1,3
	b)	1,3	1,2
	c)	1,3	1,3
19	a)	1,3	1,3
	b)	1,3	1,3
	c)	1,3	1,3
20	a)	1,0	1,0
	b)	1,0	1,1
	c)	1,1	1,1

VI. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Dieser Abschnitt besteht aus zwei Teilen. Im 1. Teil wird im Hypothesentest der Postversandeinfluß auf die Meßergebnisse für Kalium und Kreatinin untersucht. Da der Hypothesentest lediglich prüft, ob der Postversand einen signifikanten, d.h. überzufälligen Einfluß auf die Meßergebnisse ausübt, uns aber nichts darüber sagt, wie hoch die Änderung der Konzentrationen von Kalium und Kreatinin nach Versand im Einzelfall ist, bringen wir im 2. Teil die deskriptive Statistik, die die Höhe dieser Änderungen in den einzelnen Seren beschreibt.

Die theoretischen Grundlagen für die statistische Auswertung sind sinngemäß entnommen aus:

SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden (11)

IMMICH, H.: Medizinische Statistik (6)

1. Hypothesentest

a) Theoretische Abhandlung des verwendeten Tests

- Testmöglichkeiten bei paarigen Meßwerten

Bei den Meßwerten, die wir in unserem Versuch gewonnen haben, handelt es sich um paarige Meßwerte, denn für beide Meßreihen

- vor und nach Versand - haben wir jeweils Proben der gleichen Seren untersucht. Es ergaben sich pro Parameter (Kalium, Kreatinin) 20 Wertepaare, wobei die Mittelwerte der je 3 Bestimmungen vor und nach Versand bei 1 Patientenserie ein Wertepaar darstellen.

Um abhängige Stichproben statistisch vergleichend zu untersuchen, d.h. um festzustellen, ob die eine Stichprobe signifikant von der anderen verschieden ist (in unserem Falle, ob die Serumwerte nach Versand signifikant von den Werten vor Versand abweichen), stehen verschiedene Tests zur Auswahl.

Sie alle testen, ob die Nullhypothese zutrifft, oder ob sie zu verwerfen und die Alternativhypothese anzunehmen ist.

Die Nullhypothese lautet: Beide Stichproben (vor und nach Versand) entstammen derselben Grundgesamtheit. Der Postversand hat keinen signifikanten Einfluß auf die untersuchten Serumwerte.

Die Alternativhypothese lautet: Die beiden Stichproben entstammen verschiedenen Grundgesamtheiten. Der Postversand verändert die Serumwerte signifikant.

Der Grundgedanke dieser Tests ist die Untersuchung der Differenzen in den Wertepaaren. Diese Differenzen können positiv oder negativ sein, je nachdem, ob der jeweilige Meßwert nach Versand höher oder niedriger war als vor Versand. Besteht zwischen den Stichproben vor und nach Versand kein wesentlicher, "signifikanter" Unterschied, d.h. stammen beide Stichproben aus der gleichen Grundgesamtheit, und die Nullhypothese wird aufrechterhalten, so müssen etwa gleich viele positive wie negative Differenzen auftreten, und ihre Summe muß etwa 0 ergeben (S. 318).

Zur Auswahl stehen hauptsächlich folgende Tests:

- der Vorzeichentest
- der Wilcoxontest für paarige Meßwerte
- der t-Test für paarige Meßwerte

- Voraussetzungen dieser Tests

Während der t-Test eine Normalverteilung der Differenzen in den Wertepaaren verlangt, setzen der Vorzeichentest und der Wilcoxontest keine bestimmte Verteilung voraus, sie sind "verteilungsfrei".

Für Vorzeichentest und Wilcoxontest muß die Anzahl der Wertepaare mindestens 6 sein (ohne Nulldifferenzen) (6, S.318).

- Auswahl des für unsere Arbeit geeigneten Tests

Der Vorzeichentest ist ein wenig empfindlicher Test, er sollte nur der schnellen Orientierung und "zur Kontrolle fremder Arbeiten" (6, S. 322) dienen. Es verbleiben uns also zur Auswahl der Wilcoxon-Test und t-Test. Der t-Test ist der empfindlichere - ob wir ihn anwenden können oder uns für den Wilcoxon-Test entscheiden, muß eine Überprüfung unseres Datenmaterials ergeben. Wir haben zu untersuchen, ob die Differenzen zwischen den beiden Meßreihen einer Normalverteilung unterliegen, was ja, wie oben beschrieben, eine Voraussetzung für den t-Test darstellt.

- Test auf Normalverteilung

Abweichungen von der Normalverteilung kann man u.a. prüfen mit folgenden einfachen Tests:

IMMICH beschreibt sinngemäß folgendes Verfahren (6, S. 180): Eine Abweichung von der Normalverteilung kann man annehmen, wenn Median und Mittelwert stark voneinander abweichen. Wir bilden den Quotienten aus $\frac{\text{Median}}{\text{Mittelwert}}$. Liegt er zwischen 0,9 und 1,1, dann kann man die Abweichung zwischen Median und Mittelwert noch als zufallsbedingt annehmen. Liegt der Quotient außerhalb dieser Grenzen, so ist die Hypothese des Vorliegens einer Normalverteilung abzulehnen.

SACHS zitiert ein anderes, 1954 von DAVID und Mitarbeitern angegebenes Verfahren zur schnellen Prüfung einer Stichprobe auf Normalität (11, S.253-254): Diese Autoren geben für den Quotienten aus $\frac{\text{Spannweite}}{\text{Standardabweichung}}$ eine Tafel der kritischen Schranken. Werden die tabellierten Grenzwerte erreicht oder nach außen überschritten, dann ist mit der vorgegebenen statistischen Sicherheit die Normalitätshypothese abzulehnen. Als Signifikanzniveau wird hier üblicherweise 10 % gewählt (11, S.254).

Mit diesen beiden einfachen Tests werden wir unser Datenmaterial auf Normalverteilung prüfen.

Es wird sich zeigen, daß die Differenzen weder für Kalium noch für Kreatinin normalverteilt sind (siehe unten). Daher ziehen wir den Wilcoxon-Test zur Auswertung heran.

- Der Wilcoxon-Test

Zunächst bilden wir die Differenzen zwischen den einzelnen mittleren Meßwerten vor und nach Versand und tragen sie in eine Liste ein (Tabelle 4 auf Seite 30). Ist der Mittelwert nach Versand höher als vor Versand, erhält die Differenz ein positives, im umgekehrten Falle ein negatives Vorzeichen. Anschließend transformieren wir die Absolutwerte der Differenzen in Ränge und addieren die Rangzahlen der Differenzen mit positivem, dann die mit negativem Vorzeichen (Rangtransformation siehe unten). Wir erhalten so R_p und R_n . Als Prüfgröße für unseren Test benutzen wir die kleinere dieser beiden Rangsummen R . Die kritische Schranke ist auf Seite 245 des Werkes von SACHS (11) zu finden. Ist der R -Wert größer als die angegebene kritische Grenze, so wird die Nullhypothese beibehalten; beide Stichproben entstammen derselben Grundgesamtheit. Ist der R -Wert kleiner oder gleich der kritischen Schranke, so wird die Nullhypothese mit der entsprechenden Irrtumswahrscheinlichkeit verworfen und die Alternativhypothese angenommen (11, S.244-246).

Wir wählen ein Signifikanzniveau von 0,01, d.h. wir nehmen die Alternativhypothese gegebenenfalls mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % an (11, S. 96).

Die Rangtransformation nehmen wir folgendermaßen vor: Wir bringen die Absolutwerte der Differenzen "in eine ansteigende Rangordnung: der kleinste erhält die Rangzahl 1, und der größte die Rangzahl n . Bei gleich großen Beträgen werden mittlere Rangzahlen zugeordnet." (11, S. 245)

b) Statistische Auswertung für Kalium

- Berechnung der Differenzen für den Test

Als Normbereich für Serumkalium bei der Bestimmung mit dem von uns verwendeten Flammenphotometer gilt der Bereich zwischen 3,5 und 5,5 mval/l. Wir erkennen beim Blick auf Tabelle 2, daß nur Serum 17 pathologische Kaliummeßwerte zeigt. Da ein einzelner Meßwert eine statistisch fundierte Aussage natürlich nicht ermöglicht, berücksichtigen wir Serum 17 nicht in unserem Test und machen die Aussage, die wir durch den Test gewinnen, für Seren mit normalen Kaliumwerten. Somit verbleiben uns 19 Seren. Wir erhalten 19 Wertepaare, die Mittelwerte der Meßwerte vor und nach Versand, die in Tabelle 4 auf Seite 30 zu finden sind; ferner sind hier auch die daraus errechneten Differenzen und die Rangzahlen ihrer Absolutwerte angegeben.

Tabelle 4. Mittlere Kaliumkonzentration vor Versand (v.V.) und nach Versand (n.V.) und die daraus errechneten mittleren Differenzen für die einzelnen Seren aus Tabelle 2, jeweils in mval/l. Ferner sind die Rangzahlen ihrer Absolutwerte angegeben

Nummer des Serums aus Tabelle 2	Mittlere Kaliumkonzentration v.V. (mval/l)	Mittlere Kaliumkonzentration n.V. (mval/l)	Mittlere Differenz (mval/l)	Rangzahl für Wilcoxon-test
1	4,113	4,05	- 0,063	- 10
2	4,507	4,553	0,046	6
3	3,627	3,657	0,03	3
4	4,677	4,727	0,05	7
5	4,703	4,65	- 0,053	- 8
6	4,497	4,477	- 0,02	- 2
7	4,863	4,903	0,04	4,5
8	4,103	4,03	- 0,073	- 12,5
9	4,61	4,71	0,1	16
10	5,153	5,193	0,04	4,5
11	3,917	3,997	0,08	14
12	4,273	4,357	0,084	15
13	4,293	4,22	- 0,073	- 12,5
14	4,39	4,5	0,11	17,5
15	4,303	4,193	- 0,11	- 17,5
16	4,19	4,193	0,003	1
18	3,993	4,057	0,064	11
19	4,41	4,58	0,17	19
20	4,467	4,527	0,06	9

- Basisstatistik und Histogramm

Die Differenzen betragen zwischen

$x_{\min} = -0,11 \text{ mval/l}$ (stärkste Abnahme der Kaliumkonzentration nach Versand - Serum 15) und

$x_{\max} = 0,17 \text{ mval/l}$ (größte Zunahme der Kaliumkonzentration nach Versand - Serum 19).

Spannweite	S	=	0,28	mval/l
Median	M	=	0,04	mval/l
Mittelwert	$\bar{x}$	=	0,025	mval/l
Standardabweichung	s	=	0,074	mval/l

Die Verteilung der Differenzen wollen wir im folgenden in einem Histogramm graphisch darstellen. Dazu teilen wir die Abszisse in Klassen mit Klassenbreite 0,025 mval/l ein. Auf der Ordinate ist die Zahl der Seren abzulesen, deren mittlere Konzentrationsänderung im zugehörigen Abszissenabschnitt einschließlich dessen unterer Grenze liegt.

Zahl der Seren

N = 19



Abbildung 1. Histogramm zu den Untersuchungen für Kalium

Die Abszisse ist in Klassen mit Klassenbreite 0,025 mval/l eingeteilt. Positive Abszissenwerte entsprechen einer Erhöhung, negative einer Abnahme der Kaliumkonzentration nach Versand. Auf der Ordinatennachse ist die Zahl der Seren abzulesen, deren mittlere Konzentrationsänderung im entsprechenden Bereich der Abszisse einschließlich dessen unterer Grenze liegt.

- Prüfung auf Normalverteilung

Wie oben ausgeführt bilden wir den Quotienten aus

$$\frac{\text{Median}}{\text{Mittelwert}} = \frac{0,04}{0,025} = 1,6$$

Dieser Wert liegt außerhalb der kritischen Schranken von 0,9 bzw. 1,1. Folglich sind unsere Differenzen nicht normalverteilt - wir rechnen den Wilcoxontest.

- Wilcoxontest für abhängige Stichproben für Kalium

Mit dem Wilcoxontest untersuchen wir, welche der folgenden Hypothesen zutrifft:

Die Nullhypothese lautet: Der Postversand hat keinen signifikanten Einfluß auf die Kaliumwerte. Die Differenz zwischen den beiden Stichproben vor und nach Versand weicht nur zufällig von 0 ab. Beide Stichproben entstammen derselben Grundgesamtheit.

Die Alternativhypothese lautet: Der Postversand hat einen signifikanten Einfluß auf die Meßergebnisse. Die Gruppen entstammen verschiedenen Grundgesamtheiten.

Wir erhalten als Summe der Rangzahlen der positiven Differenzen $R_p = 127,5$, R_n beträgt 62,5. $R_p = 62,5$ ist somit unsere Prüfgröße. Die kritische Schranke für die Fallzahl $N = 19$ und ein Signifikanzniveau von 0,01 liegt bei 32. Unser R liegt somit über der kritischen Grenze - die Nullhypothese wird beibehalten. Der Postversand verändert die Serumkaliumwerte nicht signifikant.

c) Statistische Auswertung für Kreatinin

- Berechnung der Differenzen für den Test

Als Normbereich für Kreatinin im Serum bei der Bestimmung mit dem ACA gilt der Bereich zwischen 0,4 und 1,5 mg/100 ml. Wiederum werden einige Seren in die Auswertung nicht mit einbezogen: Serum 20 aus Tabelle 3, weil es erst nach zwei Tagen wieder zugestellt wurde, Serum 15 als einziges Serum mit pathologischem Kreatininmeßwert. Auch hier sind die Stichproben zu klein, um Aussagen über Konzentrationsänderungen bei länger dauerndem Postversand oder für pathologische Kreatininwerte machen zu können. Wir beschränken uns auf eine Aussage für Seren mit Kreatininwerten im Normbereich und für eine Versanddauer von 1 Tag. In Tabelle 5 auf Seite 34 finden sich die Mittelwerte der Meßergebnisse vor und nach Versand für jedes Serum, die Differenzen sowie die Rangzahlen ihrer Absolutwerte für den Wilcoxon-Test.

Tabelle 5. Mittlere Kreatininkonzentration vor Versand (v.V.) und nach Versand (n.V.) und die daraus errechneten mittleren Differenzen für die einzelnen Seren aus Tabelle 3, jeweils in mg/100 ml. Ferner sind die Rangzahlen ihrer Absolutwerte angegeben.

Nummer des Serums aus Tabelle 3	Mittlere Kreatinin-konzentration v.V. (mg/100ml)	Mittlere Kreatinin-konzentration n.V. (mg/100ml)	Mittlere Differenz (mg/100ml)	Rangzahl für Wilcoxon-test
1	1,3	1,33	0,033	2
2	1,066	1,066	0	-
3	1,133	1,2	0,066	5,5
4	1,4	1,4	0	-
5	1,166	1,2	0,033	2
6	1,133	1,133	0	-
7	1,0	1,1	0,1	8
8	1,133	1,2	0,066	5,5
9	1,466	1,4	- 0,066	- 5,5
10	1,033	1,033	0	-
11	0,833	0,833	0	-
12	1,5	1,5	0	-
13	1,1	1,066	- 0,033	- 2
14	1,166	0,933	- 0,233	- 9
15	1,366	1,366	0	-
16	1,4	1,33	- 0,066	- 5,5
17	1,266	1,266	0	-
18	1,3	1,3	0	-

- Basisstatistik und Histogramm

Die Differenzen betragen zwischen

$x_{\min} = -0,233 \text{ mg/100ml}$ (größte Kreatininabnahme, Serum 14) und
 $x_{\max} = 0,1 \text{ mg/100ml}$ (größter Kreatininanstieg, Serum 7).

Spannweite $S = 0,33 \text{ mg/100 ml}$

Median $M = 0 \text{ mg/100 ml}$

Mittelwert $\bar{x} = -0,006 \text{ mg/100 ml}$

Standardabweichung $s = 0,071 \text{ mg/100 ml}$

Wieder tragen wir die Verteilung der Differenzen in einem Histogramm auf. Die Klassenbreite ist hier $0,03 \text{ mg/100 ml}$.

Zahl der Seren

$N = 18$

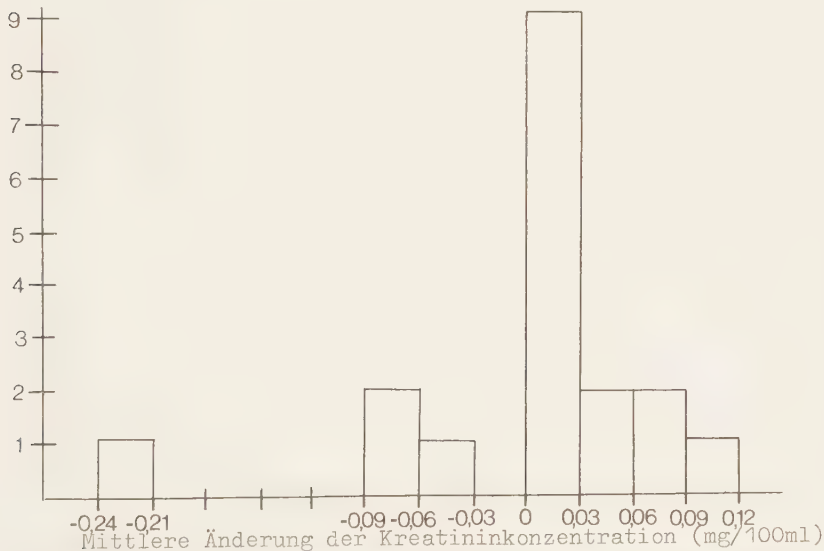


Abbildung 2. Histogramm zu den Untersuchungen für Kreatinin

Die Abszisse ist in Klassen mit Klassenbreite $0,03 \text{ mg/100 ml}$ eingeteilt. Positive Abszissenwerte entsprechen einer Erhöhung, negative einer Abnahme der Kreatininkonzentration nach Versand. Auf der Ordinatenachse ist die Zahl der Seren abzulesen, deren mittlere Konzentrationsänderung im entsprechenden Bereich der Abszisse einschließlich dessen unterer Grenze liegt.

- Prüfung auf Normalverteilung

Bei der Bildung des Quotienten $\frac{\text{Median}}{\text{Mittelwert}}$ zur Testung auf Normalverteilung müßten wir transformieren, da der Median 0 beträgt. Deshalb nehmen wir den Quotienten $\frac{\text{Spannweite}}{\text{Standardabweichung}}$ als Prüfgröße. Wir errechnen

$$\frac{\text{Spannweite}}{\text{Standardabweichung}} = \frac{0,33}{0,71} = 4,69$$

Die kritischen Schranken für die Fallzahl $N = 18$ und ein Signifikanzniveau von 0,10 liegen bei 3,21 bzw. 4,21 (11, 3.254).

Da unser Quotient außerhalb dieser Schranken liegt, ist auch hier die Hypothese des Vorliegens einer Normalverteilung abzulehnen, und wir rechnen den Wilcoxon-test.

- Wilcoxontest für abhängige Stichproben für Kreatinin

Mit dem Wilcoxontest untersuchen wir, ob die Nullhypothese (kein signifikanter Einfluß des Postversands auf die Kreatininwerte) oder die Alternativhypothese (der Einfluß des Postversands auf die Meßergebnisse ist signifikant) zutrifft. Vergleiche den entsprechenden Abschnitt bei der Auswertung für Kalium.

Dadurch, daß für den Wilcoxontest Nulldifferenzen nicht berücksichtigt werden, verbleiben nur 9 Differenzen für den Test. Wir erhalten als Summe ihrer Rangzahlen $R_p = 23$ bzw. $R_n = 22$. $R = 22$ bildet also unsere Prüfgröße (vergleiche Tabelle 5). Damit liegt R über der kritischen Grenze von 1 für ein Signifikanzniveau von 0,01 und eine Fallzahl von $n = 9$ - die Nullhypothese wird beibehalten. Der Postversand hat keinen signifikanten Einfluß auf die Kreatininwerte im Serum.

2. Deskriptive Statistik

Vergleicht man die Meßergebnisse der einzelnen Seren vor und nach Versand, so finden sich bei keinem Serum Änderungen der Kalium- bzw. Kreatininkonzentration von über 20 %.

- Bei Kalium liegt die Änderung der mittleren Konzentration vor und nach Versand bei den einzelnen Seren absolut zwischen 0,003 und 0,17 mval/l, was 0,1 bis 3,9 % entspricht.
- Beim Kreatinin liegen die Verhältnisse ähnlich. Die Abweichungen der Mittelwerte nach Versand gegenüber den Messungen vorher liegen hier zwischen 0 und 0,23 mg/100 ml oder 0 bis immerhin 20 %.

VII. ZUSAMMENFASSUNG

Unsere Untersuchungen konnten keine signifikanten Änderungen der Meßergebnisse für Kalium und Kreatinin im Serum durch den Postversand nachweisen. In beiden Fällen waren die gemittelten Werte bei der Messung nach Versand teilweise gleich, teils höher, teils niedriger als vor Versand. Dennoch sind einige kritische Worte zur postalischen Probenversendung zu medizinisch-technischen Zentren usw. zu sagen.

- Wir können eine Aussage lediglich für die beiden von uns untersuchten Parameter machen; ob sich andere Serumwerte durch Postversand stärker verändern, können wir nicht ausschließen.
- Bei der Kreatininbestimmung zeigte ein Serum nach Versand eine Abweichung von immerhin 20 % gegenüber der Erstbestimmung, eines wich um 10 % ab. Fehler von 10 bis 20 % können die diagnostische Aussagekraft einer Laboruntersuchung bereits erheblich einschränken. Dies gilt vor allem für Werte, die im Grenzbereich zwischen Normal- und pathologischen Werten liegen. Hier entstehen die größten Unsicherheiten für therapeutische Konsequenzen.
- Die Möglichkeit einer Probenverwechslung ist bei Versendung zu medizinisch-technischen Zentren usw. sicherlich ungleich höher als bei der sofortigen Bestimmung in der Praxis. ÜBBING fand bei seinen Versuchen bei etwa 10 % der untersuchten Seren "weit über den S_3 -Bereich hinausgehende Abweichungen" (14, Seite 64), die er auf Probenverwechslungen zurückführt.
- Ferner ist zu bedenken, daß sowohl die Sendung zum Labor wie auch die Rücksendung zwei oder gar drei Tage in Anspruch nehmen kann. Der Postversand für unsere Untersuchungen erfolgte relativ zuverlässig - 39 von 40 versandten Seren trafen bereits am folgenden Tag ein. UNGLERT machte bei seinen gleichartigen Untersuchungen für GOT und γ -GT andere Erfahrungen (15).

Bei gleichem Postweg wurden nur 27 von 40 versandten Seren am folgenden Tag zugestellt, 12 Seren benötigten zwei, eines sogar drei Tage. Es ergibt sich also häufig eine doch bedenklich lange Zeitspanne, bis der Arzt die benötigten Werte in die Hand bekommt und therapeutische Konsequenzen daraus ableiten kann. Im Falle einer starken Abweichung von der Norm, die oft eine sofortige Therapie erforderlich machen würde, ist ein Ergebnis, das erst einige Tage später eintrifft, von fraglichem Wert.

Die Versendung von Serumproben mit der Post für Laboruntersuchungen scheint trotz der von uns nachgewiesenen nicht signifikanten Änderungen der Meßwerte für Kreatinin und Kalium große Nachteile zu haben, vor allem deshalb, weil man im Einzelfall nicht zu unterscheiden vermag, ob nun der häufige Fall vorliegt, daß der Versand den Meßwert nicht wesentlich veränderte, oder aber jener seltene, wie wir zeigen konnten, jedoch mögliche Fall, daß der Versand das Meßergebnis deutlich nach oben oder unten beeinflusste.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) BAER, D. M. AND KRAUSE, R.B.: Spurious laboratory values resulting from simulated mailing conditions.
Amer. J. clin. Path. 50 : 111 - 119 (1968)
- (2) BERGMEYER, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse; 3. Aufl.
(Verlag Chemie, Weinheim 1974)
- (3) HENRY, R.J.: Clinical chemistry, principles and technics;
2. Aufl. (Harper & Row Publisher Inc., New York, Evanstown, London 1974)
- (4) HOFFMANN, J.P.: Die Haltbarkeit von Blut, Serum und Urin.
Ther.Umsch. 28: 662 - 665 (1971)
- (5) HOFFMEISTER, H. UND JUNGE, B.: Ein Qualitätskontrollsystem für Screening-Untersuchungen mit den Vielfach-Analysatoren SMA 12/60 und SMA 6/60.
Med. Lab. 28: 93 - 109 (1975)
- (6) IMMICH, H.: Medizinische Statistik; (Schattauer Verlag, Stuttgart, New York 1974)
- (7) KELLER, H.: Lagerungsbedingte Fehler bei der Bestimmung von 11 Parametern in heparinisiertem Vollblut und Plasma. Z.Klin. Chem. Biochem. 13: 217 - 223 (1975)
- (8) KOCH, C.-D. UND ROMMEL, K.: Bedeutung der Gewinnung, des Transports und der Lagerung von Blutproben für den klinisch-chemischen Befund.
Dtsch. Ä. Bl. 75: 1251 - 1252 (1978)
- (9) KOBSMANN, K.T., VIERING, J. UND NEUMANN, M.: Haltbarkeit von Serumbestandteilen unter thermischer und thermisch-mechanischer Belastung.
Ärzt. Lab. 21: 129 - 135 (1975)

- (10) ROMMEL, K., STEINHARDT, B. UND ÜBERLA, K.: Modell-Versorgeuntersuchung in zwei Betrieben. II. Genauigkeit von Laborverfahren und Fragebogen. Klin. Wschr. 54: 1177 - 1185 (1976)
- (11) SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden; 3. Aufl.
(Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1972)
- (12) SCHRETZENMAYR, A.: Haltbarkeit der Serumenzyme bei Versand. Dtsch. Ä. Bl. 75: 484 (1978)
- (13) TAUSSKY, H.H.: A procedure increasing the specificity of the Jaffe reaction for the determination of creatine and creatinine in urine and plasma. Clin. chim. Acta 1: 210 - 224 (1956)
- (14) ÜBBING, J.: Über die Verwertbarkeit von Serumanalysen nach Verschickung. For. prakt. Arzt. 17: 63 - 64 (1978)
- (15) UNGLERT, P.: Über die Veränderung der Werte für GOT und γ -GT im Serum durch Transport auf dem Postweg; med. Diss. München (erscheint 1980)
- (16) WALFORD, R.L., MASAKO, S. AND DALEY, D.: Stability of protein, enzyme and nonprotein constituents of stored frozen plasma. Amer. J. clin. Path. 26: 376 - 380 (1956)
- (17) WILSON, S.S., GUILLAN, R.A. AND HOCKER, E.V.: Studies of the stability of 18 chemical constituents of human serum. Clin.Chem. 18: 1498-1503 (1972)

Herrn Prof. Dr. med. N. Söllner, Direktor der Poliklinik der Universität München, danke ich für die Überlassung des Themas.

Besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med F. Brandlmeier, Lehrbeauftragter für Allgemeinmedizin an der Universität München. Er führte mich in die wissenschaftliche Arbeit ein und war für mich stets ein freundlicher und hilfsbereiter Berater.

Herrn Chefarzt Dr. med. S. Appel danke ich dafür, daß er durch seine Hilfe die Untersuchungen im Labor des Städtischen Krankenhauses München-Neuperlach ermöglicht hat.

Herrn Dr. med. J. Übbing, Arzt für Allgemeinmedizin in Palling, gilt mein Dank für die Einführung in die Problematik des Postversands von Serumproben für den Allgemeinarzt.

Frau U. Kellhammer vom Institut für Biomathematik und Statistik (ISB) Großhadern sei für die Durchsicht des statistischen Teils gedankt.

Der Vereinigung der Praktischen und Allgemeinärzte Bayerns danke ich für die Bereitstellung der erheblichen Geldsumme, durch die erst die Durchführung der Untersuchungen ermöglicht wurde.

LEBENS LAUF

Am 27.6.1953 wurde ich als Sohn des Röntgenfacharztes Dr. Hans Schrems und seiner Frau Hildegard, geb. Maier, in München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule München-Perlach und des Wilhelms-Gymnasiums München legte ich im Juli 1972 die Reifeprüfung ab. Anschließend absolvierte ich meine Dienstzeit bei der Bundeswehr. Seit Mai 1974 studiere ich Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Ich bestand 1976 das Physikum, und werde 1980 das 3. Medizinische Staatsexamen machen.

